

Name of Sponsor/Company: Universität zu Köln Albertus-Magnus-Platz D-50923 Köln Name of Finished Product: Curosurf 240 mg, Curosurf 120 mg (Hersteller: Chiesi GmbH) Name of Active Ingredient: Phospholipide	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	<i>(For National Authority Use only)</i>
Title of Study: Vergleichende Untersuchung von nicht invasiver Surfactant-Applikation unter CPAP-unterstützter Spontanatmung und konventioneller Therapie des Atemnotsyndroms sehr kleiner Frühgeborener (NINSAPP Non INvasive Surfactant APPlikation) Prüfplan vom 17.10.2011 (Version V3-02-F, Protokoll-Nummer: Uni-Koeln-439) inkl. Amendment 1 Amendment 1 hatte vorrangig zum Ziel, den mit einer Cluster-Randomisierung (d. h. die Zuordnung von Mehrlingsgeschwistern zur selben Behandlungsgruppe) einhergehenden möglichen Verlust an Power hinsichtlich der Auswertung des primären Zielkriteriums auszugleichen, Die Fallzahl wurde von 180 auf 210 erhöht.		
Investigators: 1. PD Dr. med. Angela Kribs (Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, D-50937 Köln) 2. Dr. Marc R. Hoppenz (Kliniken der Stadt Köln gGmbH, D-50735 Köln) 3. Prof. Dr. Wolfgang Göpel (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin UKSH, D-23538 Lübeck) 4. Dr. Norbert Teig (Universitätskinderklinik St. Josef Spital, D-44791 Bochum) 5. Prof. Dr. Claudia Roll (Vestische Kinder- und Jugendklinik, D-45711 Datteln) 6. Prof. Dr. Peter Groneck (Kinderklinik des Städtischen Krankenhauses, D-51375 Leverkusen) 7. Prof. Dr. Thomas Höhn (Universitätsklinikum Düsseldorf, D-40225 Düsseldorf) 8. Dr. Christian Wieg (Klinikum Aschaffenburg, D-63739 Aschaffenburg) 9. Dr. med. Reinhard Laux (Asklepios Klinik Barmbek, D-22291 Hamburg) 10. Prof. Dr. Rainer Burghard (DRK Kinderklinik, D-57072 Siegen) 11. Dr. Matthias Vochem (Olgaklinikum, D-70196 Stuttgart) 12. Dr. Lars Welzing (Universitätsklinikum Bonn, D-53113 Bonn) 13. Prof. Dr. Christoph Bührer (CharitéCentrum Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin, D-13353 Berlin)		
Study centre(s): 1. Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Köln, Kerpener Str. 62; D-50937 Köln 2. Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Kinderkrankenhaus Riehl, Amsterdamer Str. 59, D-50735 Köln 3. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin UKSH Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck 4. Universitätskinderklinik St. Josef Spital, Alexandrinenstr. 1-9, D-44791 Bochum 5. Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Neonatologie, Dr. Friedrich Steiner Str. 5, D-45711 Datteln 6. Kinderklinik des Städtischen Krankenhauses Leverkusen, Dhünnberg 60, D-51375 Leverkusen 7. Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Moorenstr. 5, D-40225 Düsseldorf 8. Klinikum Aschaffenburg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Am Hasenkopf, D-63739 Aschaffenburg 9. Asklepios Klinik Barmbek, Rübenkamp 220, D-22291 Hamburg 10. DRK Kinderklinik, Wellersbergstr. 60, D-57072 Siegen 11. Olgaklinikum, Bismarckstr. 8, D-70196 Stuttgart 12. Universitätsklinikum Bonn, Neonatologische Abteilung, Adenauerallee 19, D-53113 Bonn 13. CharitéCentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Neonatologie, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin		
Publication (reference): ClinicalTrials.gov: NCT00751959 (http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00751959?term=ninsapp&rank=1) Current Controlled Trials: ISRCTN64011614 (http://www.controlled-trials.com/ISRCTN64011614/ninsapp)		
Studied period (years): (date of first enrolment) FPFV: 15.04.2009 (date of last completed) LPLV: 25.06.2012	Phase of development: Phase IV	
Objectives: In der Studie sollte geklärt werden, ob die Applikation von Surfactant über eine dünne endotracheale Sonde unter Spontanatmung mit CPAP-Atemunterstützung hinsichtlich des Überlebens ohne BPD einen Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie bietet, bei der Surfactant nach endotrachealer Intubation unter maschineller Beatmung appliziert wird.		

Name of Sponsor/Company: Universität zu Köln Albertus-Magnus-Platz D-50923 Köln Name of Finished Product: Curosurf 240 mg, Curosurf 120 mg (Hersteller: Chiesi GmbH) Name of Active Ingredient: Phospholipide	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	<i>(For National Authority Use only)</i>
Methodology: Offene, prospektive, randomisierte, multizentrische, zweiarmige Studie		
Number of patients (planned and analysed): geplant: 180, nach Amendment 1: 210 eingeschlossen: 213 analysiert: 211		
Diagnosis and main criteria for inclusion: Diagnose: Frühgeborene mit Surfactantmangelsyndrom Einschlusskriterien: - Gestationsalter < 27+0 und > 23+0 - Silverman-Score > 5 und / oder FiO2 > 0,3 - Lebensalter > 10 Minuten und < 2 Stunden - schriftliches Einverständnis der Sorgeberechtigten vorliegend Ausschlusskriterien: - Pränatal bekannte schwere Grunderkrankungen (Vitium cordis, außer VSD, CDH, Omphalocele, Gastroschisis, Hydrops fetalis) - Primäre Reanimationspflichtigkeit (5 min. Apgar < 5) - Teilnahme an anderen interventionellen Prüfungen.		
Test product, dose and mode of administration, batch number: Curosurf® (Chiesi GmbH), Dosis: 100 mg/kg KG für die Erstapplikation, 50 mg/kg KG für Folgeapplikationen Darreichungsform: Suspension zur endotrachealen Applikation Das Präparat wurde im Rahmen der üblichen Heilvorsorge von der Apotheke zu Verfügung gestellt und auf der Station sachgerecht gelagert. Es wurde im Rahmen der normalen Heilfürsorge eingesetzt. Lediglich die Applikationsart unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen.		
Duration of treatment: 10 min. bis 2 Std. nach Geburt: Randomisierung bis 96 h nach Geburt: Therapie des RDS bis 96 Std. nach Geburt 36.+0 Schwangerschaftswochen: Sono Schädel, Test auf Sauerstoffbedarf		
Reference therapy, dose and mode of administration, batch number: Curosurf® (Chiesi GmbH), Dosis: 100 mg/kg KG für die Erstapplikation, 50 mg/kg KG für Folgeapplikationen Darreichungsform: Suspension zur endotrachealen Applikation Das Präparat wurde im Rahmen der üblichen Heilvorsorge von der Apotheke zu Verfügung gestellt und auf der Station sachgerecht gelagert. Es wurde im Rahmen der normalen Heilfürsorge eingesetzt. Lediglich die Applikationsart unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen. Entsprechend der klinischen Praxis durfte bis zur vollen Ampullengröße aufgerundet werden.		

Name of Sponsor/Company: Universität zu Köln Albertus-Magnus-Platz D-50923 Köln Name of Finished Product: Curosurf 240 mg, Curosurf 120 mg (Hersteller: Chiesi GmbH) Name of Active Ingredient: Phospholipide	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	<i>(For National Authority Use only)</i>
---	---	---

Criteria for evaluation:

Efficacy:

- Überleben bis zur 36. Gestationswoche ohne BPD (definiert anhand eines standardisierten Testes auf Sauerstoffbedarf mit 36+0 Gestationswochen).
- Überleben ohne BPD, IVH > II°, cystische PVL, operationsbedürftige ROP
- Auftreten eines Air Leak Syndroms (Pneumothorax, Pneumoperikard, pulmonal in-terstitielles Emphysem)
- Operationsbedürftige NEC
- VH (alle Stadien)
- Cystische PVL
- Operationsbedürftige ROP
- Auftreten eines operationsbedürftigen PDA
- Intubation und Beatmung innerhalb der ersten 96 Lebensstunden, (Therapieversagen)
- Dauer der maschinellen Beatmung
- Dauer der CPAP-Atemunterstützung
- Dauer jeglicher zusätzlicher Sauerstoffzufuhr
- Dauer des Klinikaufenthaltes
- Tgl. Gewichtszunahme

Safety:

- Auftreten von Bradykardien, Sättigungsabfällen, Husten, Würgen, Larynxspasmen unter der Applikation
- Auftreten obstruktiver Ereignisse (Schleimverlegungen) unter der CPAP-Therapie
- Auftreten einer Fehlapplikation des Surfactant
- Zahl schwerer unerwünschter Ereignisse

Statistical methods:

Der primäre Auswertungsdatensatz Intention-to-Treat-Population (ITT) enthielt die erfassten Daten aller Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden

Die Analyse dieser Daten erfolgte gemäß der randomisierten Zuordnung zu einem der Studienarme. Die konfirmatorische Analyse der Wirksamkeit der Intervention im Vergleich zur Kontrolltherapie basierte auf dem Vergleich der dichotomen Outcome-Variable „Überleben ohne BPD“. Die Überlegenheit sollte nachgewiesen werden durch Chi2-Statistik für Kontingenztafeln, adjustiert für Strata durch den Cochrane-Mantel-Haenszel (CMH) Test und adjustierte Odds-Ratios für stratifizierte 2x2 Tafeln mit einer zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($\alpha=0.05$). Durch eine geeignete Sensitivitätsanalyse bzw. eine entsprechende Adjustierung der Teststatistik wurde eine mögliche Verzerrung der Interpretation bzw. des p-Wertes der Teststatistik für die primäre Zielgröße mit möglicher Überschreitung des Signifikanzniveaus vermieden. Alle anderen Outcome-Variablen wurden explorativ analysiert.

Der sekundärer Auswertungsdatensatz Per-Protocol-Population (PP) enthielt die erfassten Daten aller Patienten, die über die gesamte Studiendauer dem Protokoll entsprechend behandelt wurden. Eine Abweichung vom Zeitplan im Rahmen der vorgegebenen Zeitfenster war kein Grund für den Ausschluss aus dem PP-Datensatz.

Der tertiäre Auswertungsdatensatz (Safety-Population) enthielt die Daten aller Patienten, die in die Studie aufgenommen und behandelt wurden.

Die Beschreibung des Patientenkollektivs hinsichtlich der demographischen Daten sowie der Baseline-Werte aller untersuchten Parameter erfolgte sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die Behandlungsgruppen getrennt. Auf die Angabe von p-Werten für den Vergleich zwischen den Gruppen wurde dabei verzichtet.

Es wurden Subgruppenanalysen bzgl. der einzelnen Zentren durchgeführt.

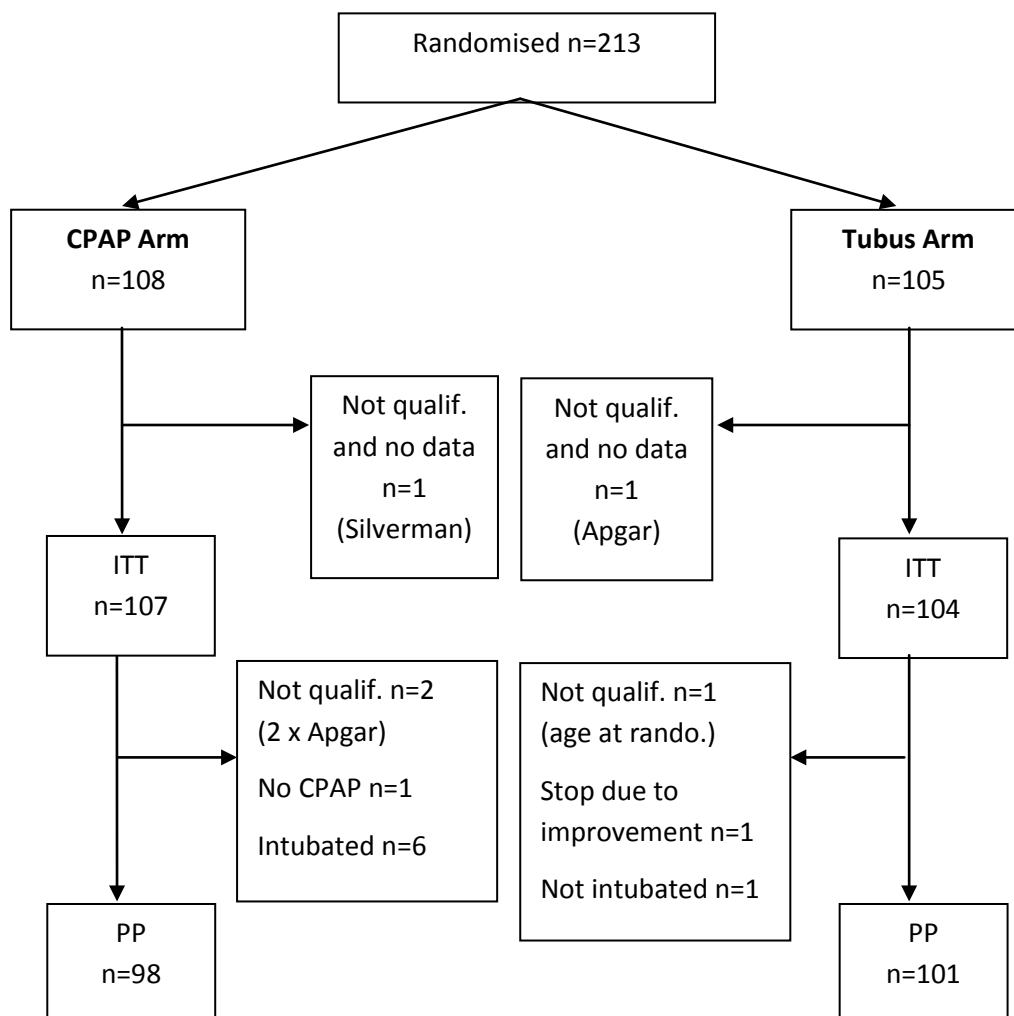
Zwischenauswertungen waren nicht geplant und sind nicht erfolgt.

Name of Sponsor/Company: Universität zu Köln Albertus-Magnus-Platz D-50923 Köln Name of Finished Product: Curosurf 240 mg, Curosurf 120 mg (Hersteller: Chiesi GmbH) Name of Active Ingredient: Phospholipide	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	<i>(For National Authority Use only)</i>
---	---	---

SUMMARY - CONCLUSIONS

Rekrutierung, Randomisierung, Dropouts vor Behandlung:

Abb.1 Flowchart



Es wurden zwischen April 2009 und April 2012 insgesamt 213 Neugeborene randomisiert, 108 im Arm A (CPAP) und 105 im Arm B (Tubus). Diese Fälle wurden eingeteilt nach Gestationsalter in den Strata ‚23+0 – 24+6‘ (n=81) und ‚25+0 – 26+6‘ (n=130). Für 2 Fälle war das Stratum nicht eingegeben (in beiden Fällen waren die Einschlusskriterien nicht erfüllt und es erfolgte keine weitere Studiendokumentation: Ausschluss aus ITT-Kollektiv). Ein Patient wurde ins falsche Stratum randomisiert, aber im richtigen Stratum ausgewertet (s. Abb. 1, Tab. 1, 2).

Tab. 1: Rekrutierung, Fallzahlen:

Name of Sponsor/Company: Universität zu Köln Albertus-Magnus-Platz D-50923 Köln Name of Finished Product: Curosurf 240 mg, Curosurf 120 mg (Hersteller: Chiesi GmbH) Name of Active Ingredient: Phospholipide	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	<i>(For National Authority Use only)</i>
---	---	---

		Randomisierungsgruppe				All	
		CPAP		Tubus			
		N	%	N	%	N	%
itt	Stratum Gestationsalter	1	1	1	1	2	1
0	missing						
1	Gestationsalter 23+0 bis 24+6						
	Gestationsalter 25+0 bis 26+6	41	38	40	38	81	38
		66	61	64	61	130	61
All		108	100	105	100	213	100

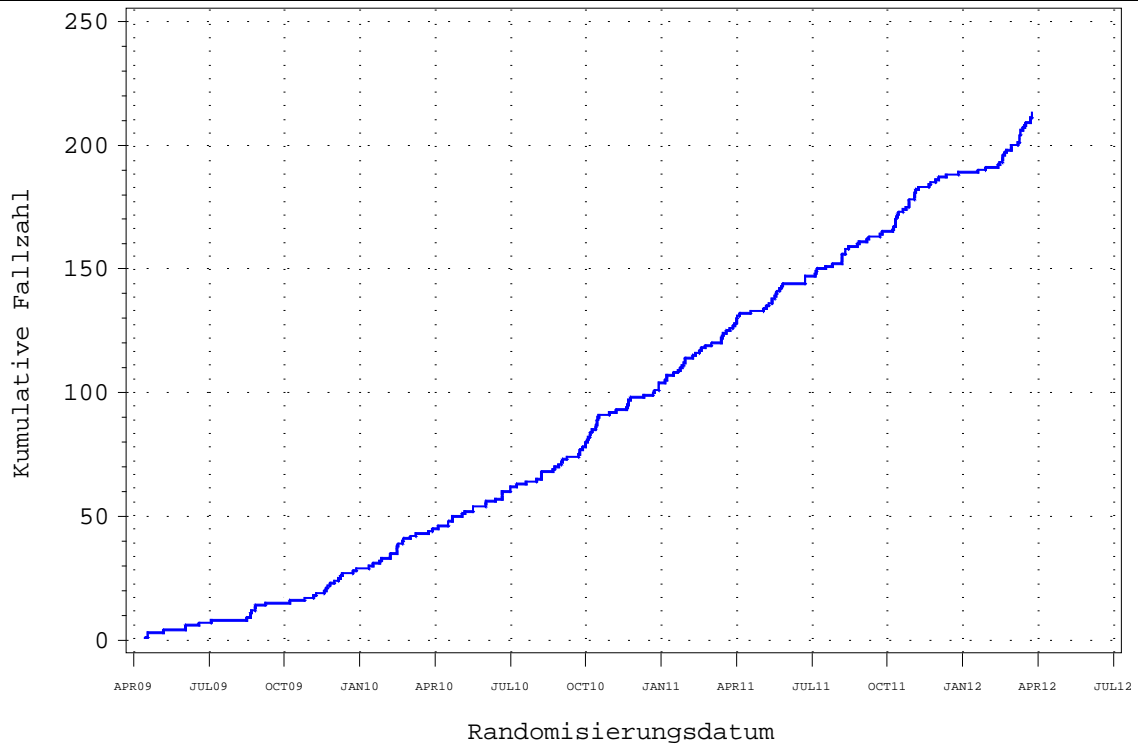
Tab. 2: Rekrutierung, Fallzahlen (nicht qualifiziert):

Patid	rando_group	rando_dat	rando_time	ab_apgar05	itt	comment_t
12-101-0	CPAP	12/12/2011	21:05:00	.	0	
8-201-0	Tubus	13/06/2010	12:55:00	.	0	
14-101-0	CPAP	23/11/2011	10:35:00	4	1	
8-105-0	CPAP	16/01/2011	5:54:00	3	1	Ausschlusskriterium 2: Apgar nach Randomisierung vergeben.
7-201-0	Tubus	08/09/2010	6:00:00	6	1	

Über alle 3 Rekrutierungsjahren verlief die Rekrutierung ziemlich gleichmäßig (Abb. 2).

Abb. 2 Rekrutierungsverlauf:

Name of Sponsor/Company: Universität zu Köln Albertus-Magnus-Platz D-50923 Köln Name of Finished Product: Curosurf 240 mg, Curosurf 120 mg (Hersteller: Chiesi GmbH) Name of Active Ingredient: Phospholipide	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	<i>(For National Authority Use only)</i>
---	---	---



Zwei nicht qualifizierte, randomisierte Patienten wurden aus dem ITT-Kollektiv ausgeschlossen (s.o.): daher wurde mit 107 Arm A und 104 Arm B Patienten nach ITT ausgewertet.

Darüber hinaus wurden 12 weitere Patienten aus dem Per-Protocol-Kollektiv (PP-) ausgeschlossen, 3 wegen Verletzung der Ein-/Ausschlusskriterien (weitere Studiendokumentation erfolgte), 1 wegen Abbruch vor Surfactant-Gabe wegen klinischer Besserung, 7 wurden intubiert in Arm A (davon 1, das keine CPAP erhielt), 1 wurde nicht intubiert in Arm B (Tab. 3).

Tab. 3 Ausschluss aus PP-Kollektiv:

	Randomisierungsgruppe				All
	CPAP		Tubus		
	itt		itt		
	0	1	0	1	
	N	N	N	N	
pp					
0	1	9	1	3	14
1	.	98	.	101	199
All	1	107	1	104	213

Name of Sponsor/Company: Universität zu Köln Albertus-Magnus-Platz D-50923 Köln Name of Finished Product: Curosurf 240 mg, Curosurf 120 mg (Hersteller: Chiesi GmbH) Name of Active Ingredient: Phospholipide	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	<i>(For National Authority Use only)</i>
---	---	---

	Randomisierungsgruppe		All
	CPAP	Tubus	
	N	N	N
pp_grund			
Ein/Ausschluss	2	1	3
Abbruch nach CPAP wg. Besserung	.	1	1
keine CPAP	1	.	1
Arm B, nicht intubiert	.	1	1
Arm A, intubiert	6	.	6
All	9	3	12

Es gab insgesamt 25 Mehrlingscluster im Gesamtkollektiv, mit 2 bzw. 3 Geschwistern in 22 bzw. 3 Fällen. Insgesamt waren daher 53 (25%) aller Neugeborene in Clustern. Das Vorkommen von Mehrlingen war gleichmäßig über die Behandlungsgruppen verteilt (11 bzw. 2 im CPAP-Arm, 11 bzw. 1 im Tubus-Arm; s. Tab. 4, 5).

Tab. 4 Anzahl der Mehrlingsgeburten (CPAP-Gruppe):

Table 1 of gestage_strat by n_geburt				
Controlling for rando_group=CPAP				
gestage_strat(Stratum Gestationsalter)	n_geburt(#Fälle in Cluster)			
Frequency	1	2	3	Total
Gestationsalter 23+0 bis 24+6	32	3	1	36
Gestationsalter 25+0 bis 26+6	47	8	1	56
Total	79	11	2	92

Tab. 5 Anzahl der Mehrlingsgeburten (Tubus-Gruppe):

Table 2 of gestage_strat by n_geburt				
Controlling for rando_group=Tubus				
gestage_strat(Stratum Gestationsalter)	n_geburt(#Fälle in Cluster)			
Frequency	1	2	3	Total
Gestationsalter 23+0 bis 24+6	32	4	0	36
Gestationsalter 25+0 bis 26+6	47	7	1	55
Total	79	11	1	91

Name of Sponsor/Company: Universität zu Köln Albertus-Magnus-Platz D-50923 Köln Name of Finished Product: Curosurf 240 mg, Curosurf 120 mg (Hersteller: Chiesi GmbH) Name of Active Ingredient: Phospholipide	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	<i>(For National Authority Use only)</i>
---	---	---

Neonatale Basisdaten incl. Laborwerte:
Parameter zu Schwangerschaft, Geburt, Aufnahmebefund und Blutbild (Stunden 1-12 und Tag 3) sind in der Regel vergleichbar zwischen Behandlungsgruppe (s. Tab. 6). Ausnahmen sind:
- Feto-fetales Transfusionssyndrom – CPAP n=8, Tubus n=1
- Sonstige Entbindungsgründe (CPAP n=44, Tubus n=33)
- Crib score 12-18 (CPAP n=1, Tubus n=12)
Eine Zusammenfassung bezogen auf die beiden Vergleichsgruppen gibt Tab. 7.

Tab. 6 Neonatale Basisdaten:

	Randomisierungsgruppe				All	
	CPAP		Tubus			
	N	%	N	%	N	%
EPH Gestose ja/nein						
ja	10	9	12	12	22	10
Wachstumsretardierung ja/nein						
ja	25	23	29	28	54	26
Mehrlinge ja/nein						
ja	32	30	35	34	67	32
wie viele Mehrlinge						
.	75	70	69	66	144	68
2	26	24	31	30	57	27
3	6	6	4	4	10	5
Chorialität						
.	78	73	72	69	150	71
monochorial	8	7	2	2	10	5
dichorial	18	17	26	25	44	21
unklar	3	3	4	4	7	3
feto-fetales Transfusionssyndrom ja/nein						
.	75	70	69	66	144	68
nein	24	22	34	33	58	27
ja	8	7	1	1	9	4
Plazenta praevia ja/nein						
ja	4	4	4	4	8	4

Name of Sponsor/Company: Universität zu Köln Albertus-Magnus-Platz D-50923 Köln Name of Finished Product: Curosurf 240 mg, Curosurf 120 mg (Hersteller: Chiesi GmbH) Name of Active Ingredient: Phospholipide	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	<i>(For National Authority Use only)</i>
---	---	---

Vorzeitige Wehen ja/nein						
ja	64	60	67	64	131	62
Vorz. Wehen-Therapie ja/nein						
.	43	40	37	36	80	38
nein	18	17	20	19	38	18
ja	46	43	47	45	93	44
Magnesium ja/nein						
.	61	57	57	55	118	56
nein	37	35	37	36	74	35
ja	9	8	10	10	19	9
beta-Mimetika ja/nein						
.	61	57	57	55	118	56
nein	17	16	16	15	33	16
ja	29	27	31	30	60	28
Sonstige Therapie ja/nein						
.	61	57	57	55	118	56
nein	28	26	27	26	55	26
ja	18	17	20	19	38	18
Lungenreifungsbehandlung						
keine	2	2	2	2	4	2
vollständig	88	82	79	76	167	79
unvollständig	17	16	23	22	40	19
Gestationsalter in Wochen						
23	15	14	9	9	24	11
24	26	24	31	30	57	27
25	31	29	41	39	72	34
26	35	33	23	22	58	27
Unaufhaltsame Wehen ja/nein						
ja	43	40	40	38	83	39
IUGR ja/nein						

Name of Sponsor/Company: Universität zu Köln Albertus-Magnus-Platz D-50923 Köln Name of Finished Product: Curosurf 240 mg, Curosurf 120 mg (Hersteller: Chiesi GmbH) Name of Active Ingredient: Phospholipide	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	<i>(For National Authority Use only)</i>
---	---	---

ja	24	22	23	22	47	22
Pathol. CTG ja/nein						
ja	22	21	26	25	48	23
Pathol. Doppler ja/nein						
.	1	1	.	.	1	0
nein	77	72	82	79	159	75
ja	29	27	22	21	51	24
V. a. AIS ja/nein						
ja	55	51	60	58	115	55
Gesichertes AIS ja/nein						
.	1	1	.	.	1	0
nein	90	84	91	88	181	86
ja	16	15	13	13	29	14
Sonstiger Entbindungsgrund ja/nein						
ja	44	41	33	32	77	36
Crib Score						
0-2	20	19	22	21	42	20
3-5	23	21	17	16	40	19
6-8	39	36	37	36	76	36
9-11	24	22	16	15	40	19
12-18	1	1	12	12	13	6
SGA < 3. Perz. ja/nein						
ja	18	17	20	19	38	18
SGA < 10. Perz. ja/nein						
ja	25	23	26	25	51	24
All	107	100	104	100	211	100

Name of Sponsor/Company: Universität zu Köln Albertus-Magnus-Platz D-50923 Köln Name of Finished Product: Curosurf 240 mg, Curosurf 120 mg (Hersteller: Chiesi GmbH) Name of Active Ingredient: Phospholipide	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	<i>(For National Authority Use only)</i>
---	---	---

Tab. 7 Übersicht der klinischen Basisdaten:

	Intervention group (n=107)	Standard treatment group (n=104)	p value
Gestational age (weeks \pm SDS)	25,3 (1,1)	25,2 (0,91)	0,35
Birth weight (g \pm SDS)	711 (195)	674 (165)	0,22
APGAR 5 min (median, range)	8 (3-9)	8 (5-10)	0,78
APGAR 10 min (median, range)	8 (3-10)	8 (4-10)	0,73
CRIB score >11 (%)	1 (1)	12 (12)	0,0012#
Cord arterial pH (mean \pm SDS)	7,34 (0,09)	7,35 (0,08)	0,48
Boys (%)	63 (59)	52 (50)	0,22
Multiple births (%)	32 (30)	35 (34)	0,66
Antenatal steroids full course (%)	88 (82)	79 (76)	0,45~
Antenatal steroids partial course (%)	17 (16)	23 (22)	
Cesarean section (%)	94 (88)	96 (92)	0,36

P-values calculated using the Wilcoxon test (continuous variables) or Fisher exact test (nominal variables)

exact test for CRIB >11 ; Wilcoxon test for CRIB score gives p=0.43

~ test for antenatal steroids (full, partial, none)

Erstapplikation:

Eine Intubation erfolgte in 7/107 Fällen im CPAP-Arm und in 1/103 Fälle im Tubus-Arm (1 Angabe fehlt). Im CPAP-Arm wurde häufiger ein Rachentubus, im Tubus-Arm häufiger eine Nasenmaske verwendet. Sonstige Parameter waren vergleichbar zwischen Armen.

Verlauf der Behandlung:

Graphische Darstellungen (nicht gezeigt) deckten keine ausgeprägten Armunterschiede im Verlauf der Labor- bzw. Behandlungsparameter auf, mit den folgenden Ausnahmen:

- 75% der Fälle im CPAP-Arm und 99% im Tubus-Arm wurden maschinell beatmet.
- 9% der Fälle im Tubus-Arm bekamen keine CPAP (1% im CPAP-Arm).

Bei der Echokardiographie gab es im CPAP-Arm eine etwas höhere Zahl an Patienten mit einer ASD (14% vs. 10%) insbes. mit einer hämodynamisch relevanten ASD (6% vs. 2%).

Ereignisse und Dropouts während der Behandlung:

Bestimmte ‚besondere Ereignisse‘ (insbesondere Apnoe, Husten, Niesen, Würgen, schaumiges Sekret, Entsättigung, Bradykardie) im Applikationsprotokoll kamen deutlich häufiger vor im CPAP-Arm. Auch die Zahl der Abbrüche des Manövers (5 vs. 1) war in diesem Arm höher.

Im CPAP-Arm starben 10 Patienten (9%) vor Abschluss der Behandlung, versus 12 Patienten (12%) im Tubus-Arm. Die Todesursache wurde nur in 3 Fällen dokumentiert (Palliativversorgung auf Wunsch der Eltern; Palliativversorgung nach Diagnose von ICH IV; Sepsis).

EFFICACY RESULTS:

Primärendpunkt BPD/ Tod:

Eine BPD als Ereignis lag vor in 26/97 CPAP-Patienten (27%) und in 31/92 Tubus-Patienten (34%) – hierbei fehlt das Ergebnis für 22 Fälle, die vorher verstarben (Tab. 8). Die vorgesehene stratifizierte Auswertung zeigte deutlich unterschiedliche (sogar gegenläufige) Verhältnisse. Unter Patienten mit Gestationsalter bis 24+6 waren die BPD-Raten 15/36 bei CPAP (42%) und 9/28 bei Tubus (32%) (p=0,44); unter denen mit Gestationsalter 25+0 oder höher waren sie 10/61 bei CPAP (16%) und 22/64 bei Tubus (34%) (p=0,025).

Name of Sponsor/Company: Universität zu Köln Albertus-Magnus-Platz D-50923 Köln Name of Finished Product: Curosurf 240 mg, Curosurf 120 mg (Hersteller: Chiesi GmbH) Name of Active Ingredient: Phospholipide	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	<i>(For National Authority Use only)</i>
---	---	---

Tab. 8: Primärer Endpunkt BPD/ Tod (Gestationsalter 36 Wochen), Sekundäre Endpunkte: Überleben ohne IVH grade III oder IV, PVL, Lasertherapie for ROP oder chirurgische Behandlung von FIP/NEC

Primary outcome	Intervention group (n=107)	Standard treatment group (n=104)	Absolute risk reduction (95% CI)	NNT (95% CI)	p-value
All infants (%)	35 (33)	43 (41)	8,6 (-5,0 - 21,9)		0,20**
23-24 weeks´ gestation (%)	20/41 (49)	21/40 (53)	3,7 (-18,6 - 25,8)		0,83~
25-26 weeks´ gestation (%)	15/66 (23)	22/64 (34)	11,7 (-5,7 - 28,3)		0,17~
Secondary outcome					
All infants (%)	54 (50)	37 (36)	14,9 (1,4 - 28,2)	6,7 (3,5 - 10,0)	0,023*
23-24 weeks´ gestation (%)	12/41 (29)	8/40 (20)	9,3 (-11,9 - 30,9)		0,44~
25-26 weeks´ gestation (%)	42/66 (64)	29/64 (45)	18,3 (0,7 - 34,9)		0,052~

Cochrane-Mantel-Haenszel test stratified by gestational age

** cluster-adjusted Cochrane-Mantel-Haenszel test stratified by gestational age

~ Fisher exact test

Alle BPD-Komponenten (dauerhafter Sauerstoffbedarf, CPAP, Entsättigungseignis, Entsättigung<80% >15 sec, Entsättigung<90% >5min) waren (relativ) häufiger unter den besonders früh Geborenen (23+0 bis 24+6). In diesem Stratum waren die meisten Komponenten häufiger bei CPAP als bei Tubus. Im Stratum Gestationsalter 25+0 bis 26+6 sind alle Komponenten häufiger bei Tubus als bei CPAP.

Die Häufigkeiten des primären Endpunktes ‚BPD/Tod‘ waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen, weder insgesamt noch stratifiziert (23+0 bis 24+6: 20/41 (49%) vs. 21/40 (53%); 25+0 bis 26+6: 15/66 (23%) vs. 22/64 (34%); cluster-adjustierter Mantel-Haenszel Test: p=0,15). Dies lässt sich dadurch erklären, dass die BPD-Ereignisse und Todesfälle gegenläufige Muster zeigen. Bei den besonders früh Geborenen spart CPAP Todesfälle verglichen mit Tubus, verursacht aber mehr BPD; unter den etwas später Geborenen ist das genau umgekehrt.

Tab. 9 Ergebnisübersicht Lungenfunktionsparameter

Any mechanical ventilation	Intervention group (n=107)	Standard treatment group (n=104)	Absolute risk reduction (95% CI)	p value*
All infants (%)	80 (75)	103 (99)	24,3 (10,8 - 37,2)	<0,0001
23 weeks´ gestation (%)	14/15 (93)	9/9 (100)	6,7 (-34,9 - 46,6)	1,0
24 weeks´ gestation (%)	24/26 (92)	30/31 (97)	4,5 (-21,4 - 29,9)	0,59
25 weeks´ gestation (%)	24/31 (77)	41/41 (100)	22,6 (-0,7 - 44,2)	0,0018
26 weeks´ gestation (%)	18/35 (51)	23/23 (100)	48,6 (23,8 - 69,4)	<0,0001
Other pulmonary outcome				
Duration of mechanical ventilation (all infants; days, median (IQR))	5 (0 - 17)	7 (2,5 - 19,5)		0,031
Duration of mechanical ventilation (ventilated infants; days, median (IQR))	8 (4 - 20)	7 (3 - 20)		0,27
Any respiratory support (MV or CPAP) (days, median (IQR))	47 (30 - 60)	48,5 (35 - 64)		0,60

Name of Sponsor/Company: Universität zu Köln Albertus-Magnus-Platz D-50923 Köln Name of Finished Product: Curosurf 240 mg, Curosurf 120 mg (Hersteller: Chiesi GmbH) Name of Active Ingredient: Phospholipide	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	<i>(For National Authority Use only)</i>
---	---	---

Extubation <72h (standard treatment group, (%))		60 (58)		
CPAP failure (intubated <72h, intervention group, (%))	49 (47)			
Supplemental O2 (all infants; days, median (IQR))	22 (5 - 53)	35 (9 - 56)		0,36
Pulmonary hemorrhage (%)	4 (4)	6 (6)		0,53
Pneumothorax (%)	5/105 (5)	13/103 (13)		0,040
BPD (survivors, 36 weeks' gestational age (%))	25/97 (26)	31/92 (34)		0,19
BPD 23-24 weeks' GA (survivors, 36 weeks' gestational age (%))	15/36 (42)	9/28 (32)		0,60
BPD 25-26 weeks' GA (survivors, 36 weeks' gestational age (%))	10/61 (16)	22/64 (34)		0,025

* Cochrane-Mantel-Haenszel test stratified by gestational age (except if within strata: Fisher exact test)

Sekundäre Endpunkte:

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse in Bezug auf die sekundären Endpunkte im Überblick. Der kombinierte Endpunkt (BPD, IVH, PVL, ROP, Tod) zeigte eine höhere Rate im Tubus-Arm (61/104, 59%) als im CPAP-Arm (43/107, 40% - p=0,0089). Stratifiziert nach Gestationsalter zeigten sich höhere Raten im 23+0 bis 24+6 Stratum. In jedem Stratum sieht man einen deutlichen Armunterschied zugunsten des CPAP-Armes (Gestationsalter bis 24+6: 59% vs. 73%, p=0,24; Gestationsalter 25+0 und später: 29% vs. 50%, nicht adjustierter Mantel-Haenszel Test: p=0,019).

Die einzelnen Ereignisse waren in der Regel deutlich häufiger im Tubus-Arm, einschließlich IVH, IVH Grad IV, cystische PVL, ROP Stadium III, plussymptomatische ROP, ROP Lasertherapie. Dagegen war eine NEC häufiger im CPAP-Arm. Es gab keinen deutlichen Unterschied bzgl. ROP (Gesamtzahl), PDA bzw. operationsbedürftiger PDA.

Tab. 10 Ergebnisübersicht Sekundäre Endpunkte: Behandlung mit der Prüfmedikation, SAE

	Intervention group (n=107)	Standard treatment group (n=104)	p value**
Drug treatments			
Analgetics	46 (43)	46 (44)	0,86
Sedatives	32 (30)	40 (38)	0,19
postnatal steroids	39 (36)	44 (42)	0,38
inhalative steroids	23 (21)	26 (25)	0,55
Serious adverse events			
Grade 3 or 4 intraventricular haemorrhage	11 (10)	23 (22)	0,019
Cystic periventricular leucomalacia	4 (4)	11 (11)	0,064~
Surgical treatment of NEC or FIP	19 (18)	17 (16)	0,74
Laser therapy of ROP	2 (2)	7 (7)	0,098~
Patent ductus arteriosus ligated	2 (2)	5 (5)	0,25~
Death	10 (9)	12 (12)	0,59
Specified adverse events*: at least one event	43 (40)	55 (53)	0,074
Specified adverse events*: mean number of events per case	0,55	0,82	0,040§

Name of Sponsor/Company: Universität zu Köln Albertus-Magnus-Platz D-50923 Köln Name of Finished Product: Curosurf 240 mg, Curosurf 120 mg (Hersteller: Chiesi GmbH) Name of Active Ingredient: Phospholipide	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	<i>(For National Authority Use only)</i>
---	---	---

Surfactant treatment			
number of surfactant applications per infant (median, range)	1 (1 - 9)	1 (0 - 7)	
Cumulative surfactant doses per infant (mg, median (IQR))	200 (145 - 300)	191 (145 - 260)	
Bradycardia#	12 (11)	3 (3)	0,029~
Hypoxemia (SaO2 <80%)	60 (56)	27 (26)	<0,0001
Two or more attempts	29 (27)	28 (27)	0,98

** Cochrane-Mantel-Haenszel test stratified by gestational age (except where specified)
 ~ Fisher exact test (due to low frequencies)
 § Wilcoxon rank sum test for number of SAEs
 *IVH grade 3 or 4, PVL, NEC or FIP treated with surgery, ROP requiring laser therapy, other life threatening events and events that might result in permanent disability
 (Entries are numbers of cases and percentages except where otherwise specified)

Per Protocol Auswertung:
 Die stratifizierte Auswertung des primären Endpunktes 'BPD/Tod' im PP-Kollektiv ergab sehr ähnliche Häufigkeiten wie beim ITT-Kollektiv (Gestationsalter bis 24+6: Arm A 46% vs. Arm B 54%; Gestationsalter 25+0 und mehr: 22% vs. 34%; cluster-adjustierter Mantel-Haenszel Test: p=0,15). Auch beim kombinierten sekundären Endpunkt waren die Ergebnisse der PP-Auswertung sehr ähnlich wie bei der ITT-Auswertung (Gestationsalter bis 24+6: Arm A 57% vs. Arm B 74%; Gestationsalter 25+0 und mehr: 29% vs. 48%; nicht adjustierter Mantel-Haenszel Test: p=0,0060).

Subgruppenanalysen:
 Basisdaten, primärer und kombinierter sekundärer Endpunkt wurden separat nach Geschlecht, Gestationswoche bzw. Zentrum (nur die 4 größten Zentren) analysiert.
 Geschlecht: Männliche Patienten hatten häufiger vorzeitige Wehen-Therapie (52% vs. 34%), unaufhaltsame Wehen (45% vs. 32%) und einen CRIB-Score 0-2 (27% vs. 11%). BPD/Tod unterschied sich nach Geschlecht allein in der Gruppe Gestationsalter bis 24+6 / CPAP-Arm (männl.: 58%, weibl.: 35%). Das kombinierte sekundäre Ereignis war häufiger bei männlichen Patienten in jeder Gruppe, aber das Verhältnis der Ereignisraten zwischen den Behandlungsarmen war ähnlich für beide Geschlechter.
 Gestationswoche: Der CRIB-Score zeigte einen regelmäßigen Trend zu höheren Werten bei früherer Gestationswoche. Die Ereignisrate BPD/Tod war etwas höher im Tubus-Arm als im CPAP-Arm, egal in welcher Gestationswoche (23, 24, 25, 26). Das Gleiche gilt für den kombinierten sekundären Endpunkt mit Ausnahme von Gestationswoche 23 (Arm A: 80%; Arm B: 78%).
 Zentrum: die 4 größten Zentren waren: Köln n=74, Datteln n=25, Lübeck n=20, Aschaffenburg n=19. Viele Patienteneigenschaften der Basisdaten unterschieden sich nach Zentrum, wobei insbesondere die Subgruppe Lübeck sich von den anderen Subgruppen unterschied: z.B. 9/20 (45%) mit Wachstumsretardierung, 12/20 (60%) mit vorzeitiger Wehen-Therapie, 9/20 (45%) mit IUGR als Entbindungsgrund. Bei Gestationsalter 25+0 und höher war BPD/Tod in jedem dieser Zentren häufiger im Tubus-Arm als im CPAP-Arm; bei Gestationsalter bis 24+6 dagegen waren die Behandlungseffekte bzgl. BPD/Tod uneinig. Das Gleiche gilt für den kombinierten sekundären Endpunkt.

SAFETY RESULTS:

Adverse Events:
 Insgesamt wurden 243 bzw. 283 adverse events (AE) berichtet in den CPAP- bzw. Tubus-Armen (nicht gezeigt). Vor allem die Zahlen der schwerwiegenden AE (58 vs. 82, Intensity = 'severe') waren unterschiedlich. Allerdings wurde für nur 8 AE ein möglicher Zusammenhang mit einem Medikament und für nur 10 AE ein möglicher Zusammenhang mit dem Behandlungsablauf vermutet. Solche AE waren gleichmäßig über den Behandlungsarmen verteilt.
 Die Bewertung nach 'Seriousness' ergab 67 vs. 94 SAE in den CPAP bzw. Tubus-Armen. Von den SAEs haben 7 (CPAP: 3; Tubus: 4) einen möglichen Zusammenhang mit der Medikation und 7 (CPAP: 3; Tubus: 4) einen

Name of Sponsor/Company: Universität zu Köln Albertus-Magnus-Platz D-50923 Köln Name of Finished Product: Curosurf 240 mg, Curosurf 120 mg (Hersteller: Chiesi GmbH) Name of Active Ingredient: Phospholipide	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	<i>(For National Authority Use only)</i>
---	---	---

möglichen Zusammenhang mit dem Behandlungsablauf.

Die Häufigkeiten der Todesfälle unterscheiden sich zwischen den verschiedenen Strata / Behandlungsgruppen in der entgegengesetzten Richtung verglichen mit den Häufigkeiten der BPD. Unter Patienten mit Gestationsalter bis 24+6 verstarben 5/41 bei CPAP (12%) und 12/40 bei Tubus (30%); unter denen mit Gestationsalter 25+0 oder höher verstarben 5/66 bei CPAP (8%) und 0/64 bei Tubus. Alle Todesfälle sind deutlich vor der Schwangerschaftswoche 36 aufgetreten. Die SAEs, aufgelistet nach Stratum und Behandlungsgruppe, geben zum Teil Auskunft über die Todesursachen (Tab. 11-16).

Tab. 11 SAE der verstorbenen Patienten: Stratum Gestationsalter=Gestationsalter 23+0 bis 24+6
Randomisierungsgruppe=CPAP

Patid	AE-No derivation	Days Rando-- >AE	Days AE-- >death	Intensity	Relationship suspect drug	Relationship investigational procedure	Adverse Event Description
10-102-0	1	1	2	moderate	not related	not related	ICH 3° aber plexus adhärent
14-101-0	1	0	3	severe	not related	not related	multi organ failure
14-101-0	2	0	3	severe	not related	not related	ESBL-Sepsis
14-101-0	3	2	1	severe	not related	not related	IVH III°
2-102-0	1	5	26	severe	not related	not related	NEC
2-102-0	2	7	24	moderate	not related	not related	IVH II° bds.
2-102-0	3	8	23	moderate	not related	not related	Krampfanfälle
2-106-0	1	2	0	severe	not related	not related	pulmonary haemorrhage
4-101-0	1	1	6	severe	not related	not related	IVH III - IV°

Tab. 12 SAE der verstorbenen Patienten: Stratum Gestationsalter=Gestationsalter 23+0 bis 24+6
Randomisierungsgruppe=Tubus

Patid	AE-No derivation	Days Rando-- >AE	Days AE-- >death	Intensity	Relationship suspect drug	Relationship investigational procedure	Adverse Event Description
1-115-1	1	0	7	severe	not related	not related	IVH III- IV
1-115-1	2	3	4	severe	not related	not related	Oligurie bei Schock
1-115-1	3	7	0	severe	not related	not related	Tod (outcome von 2)
1-115-1	4	0	7	moderate	not related	not related	Pneumothorax
1-118-0	1	0	2	severe	possible	possible	Pneumothorax
1-118-0	2	0	2	severe	not related	not related	Schock
1-118-0	3	1	1	severe	not related	not related	ICH bds.
10-101-0	1	1	1	mild	not related	not related	Plexusblutung li.

Name of Sponsor/Company: Universität zu Köln Albertus-Magnus-Platz D-50923 Köln Name of Finished Product: Curosurf 240 mg, Curosurf 120 mg (Hersteller: Chiesi GmbH) Name of Active Ingredient: Phospholipide	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	<i>(For National Authority Use only)</i>
---	---	---

10-101-0	2	2	0	severe	not related	not related	ICH IV
10-101-0	3	1	1	moderate	not related	not related	Atelektase li. o.
10-103-1	1	.	.	severe	not related	not related	Death
10-103-1	2	2	1	severe	not related	not related	ICH IV
10-103-1	3	1	2	severe	not related	not related	Pneumothorax
2-101-1	1	1	38	severe	not related	not related	intraventricular haemorrhage IV°
2-101-1	2	2	37	severe	not related	not related	Pneumothorax
2-101-1	3	2	37	severe	not related	not related	respiratory failure / death
2-101-2
3-103-0	1	1	0	severe	not related	not related	Death
3-103-0	2	0	1	moderate	not related	not related	Cardiac thrombus
3-105-0	1	7	1	severe	not related	not related	Pulmonary hypertension
4-103-0	1	7	0	.	not related	not related	Death
8-103-1	1	2	18	moderate	not related	not related	Magenblutung
8-103-1	2	2	18	moderate	not related	not related	ICH
8-103-1	3	5	15	severe	not related	not related	Magenvolvulus
8-108-1	1	2	10	severe	not related	not related	PVH 1
9-102-0	1	45	1	severe	not related	not related	akutes Abdomen
9-102-0	2	17	29	mild	not related	not related	Anämie

Tab. 13 SAE der verstorbenen Patienten: Stratum Gestationsalter=Gestationsalter 25+0 bis 26+6
Randomisierungsgruppe=CPAP

Patid	AE-No derivation	Days Rando-- >AE	Days AE-- >death	Intensity	Relationship suspect drug	Relationship investigational procedure	Adverse Event Description
1-201-0	1	1	1	severe	not related	not related	Cerebral infarction
1-201-0	2	2	0	severe	not related	not related	Pulmonary hypertensive crisis
11-203-0	1	3	3	severe	not related	not related	Sepsis
12-202-1	1	13	5	severe	not related	not related	Sepsis
12-202-1	2	17	1	severe	not related	not related	NEC

Name of Sponsor/Company: Universität zu Köln Albertus-Magnus-Platz D-50923 Köln Name of Finished Product: Curosurf 240 mg, Curosurf 120 mg (Hersteller: Chiesi GmbH) Name of Active Ingredient: Phospholipide	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	<i>(For National Authority Use only)</i>
---	---	---

13-202-2	1	2	20	severe	possible	possible	Lungenblutung
13-202-2	2	4	18	severe	not related	not related	IVH IV°
13-202-2	3	8	14	severe	not related	not related	Posthämorrhagischer Hydrocephalus
9-203-0	1	2	5	moderate	not related	not related	Anämie
9-203-0	2	3	4	mild	not related	not related	PDA
9-203-0	3	4	3	severe	not related	not related	akutes Nierenversagen
9-203-0	4	3	4	moderate	not related	not related	art. Hypertonie
9-203-0	5	7	0	severe	not related	not related	Lungenblutung

Tab. 14 Beatmung und O2-Bedarf bis zum Tod: Stratum Gestationsalter=Gestationsalter 23+0 bis 24+6
Randomisierungsgruppe=CPAP

Patid	Gestationsalter beim Tod (Wo)	Random- datum	Survival (days)	Masch. Beatmung ja/nein	Masch. Beatmung (Tage)	Mach. Beatmungsdatum	CPAP ja/nein	CPAP (Tage)	CPAP- Datum
10-102-0	24.5714	01/10/2010	3	ja	3	04/10/2010	ja	1	01/10/2010
14-101-0	25.0000	23/11/2011	3	ja	3	26/11/2011	ja	1	23/11/2011
2-102-0	28.7143	06/01/2011	31	ja	31	06/02/2011	ja	1	06/01/2011
2-106-0	24.4286	09/10/2011	2	ja	3	11/10/2011	nein	.	.
4-101-0	25.4286	12/01/2010	7	ja	4	19/01/2010	ja	5	16/01/2010

Patid	O2 Bedarf ja/nein	O2 Bedarf (Tage)	O2 Bedarf- Datum	Todesdatum
10-102-0	ja	4	04/10/2010	04/10/2010
14-101-0	ja	4	26/11/2011	26/11/2011
2-102-0	ja	31	06/02/2011	06/02/2011
2-106-0	ja	3	11/10/2011	11/10/2011
4-101-0	ja	8	19/01/2010	19/01/2010

Tab. 15 Beatmung und O2-Bedarf bis zum Tod: Stratum Gestationsalter=Gestationsalter 23+0 bis 24+6
Randomisierungsgruppe=Tubus

Name of Sponsor/Company: Universität zu Köln Albertus-Magnus-Platz D-50923 Köln Name of Finished Product: Curosurf 240 mg, Curosurf 120 mg (Hersteller: Chiesi GmbH) Name of Active Ingredient: Phospholipide	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	<i>(For National Authority Use only)</i>
---	---	---

Patid	Gestationsalter beim Tod (Wo)	Randodatum	Survival (days)	Masch. Beatmung ja/nein	Masch. Beatmung (Tage)	Mach. Beatmungsdatum	CPAP ja/nein	CPAP (Tage)	CPAP- Datum
1-115-1	25.4286	01/07/2010	7	ja	8	08/07/2010	nein	.	.
1-118-0	23.8571	01/09/2010	2	ja	3	03/09/2010	nein	.	.
10-101-0	24.8571	29/03/2010	2	ja	3	31/03/2010	nein	.	.
10-103-1	23.5714	22/08/2010	3	ja	3	25/08/2010	nein	.	.
2-101-1	29.8571	07/02/2010	39	ja	3	09/02/2010	nein	.	.
2-101-2	25.7143	07/02/2010	10	ja	11	17/02/2010	nein	.	.
3-103-0	25.0000	07/07/2011	1	ja	1	08/07/2011	nein	.	.
3-105-0	25.1429	16/03/2012	8	ja	6	24/03/2012	ja	2	23/03/2012
4-103-0	25.4286	03/10/2010	7	ja	8	10/10/2010	nein	.	.
8-103-1	26.8571	02/06/2010	20	ja	21	22/06/2010	nein	.	.
8-108-1	25.2857	11/08/2011	12	ja	12	22/08/2011	ja	1	23/08/2011
9-102-0	30.8571	02/04/2011	46	ja	4	05/04/2011	ja	42	17/05/2011

Patid	O2 Bedarf ja/nein	O2 Bedarf (Tage)	O2 Bedarf- Datum	Todesdatum
1-115-1	ja	8	08/07/2010	08/07/2010
1-118-0	ja	3	03/09/2010	03/09/2010
10-101-0	ja	3	31/03/2010	31/03/2010
10-103-1	ja	3	25/08/2010	25/08/2010
2-101-1	ja	3	09/02/2010	18/03/2010
2-101-2	ja	11	17/02/2010	17/02/2010
3-103-0	ja	1	08/07/2011	08/07/2011
3-105-0	ja	4	24/03/2012	24/03/2012
4-103-0	ja	8	10/10/2010	10/10/2010
8-103-1	ja	21	22/06/2010	22/06/2010
8-108-1	ja	13	23/08/2011	23/08/2011
9-102-0	ja	46	18/05/2011	18/05/2011

Tab. 16 Beatmung und O2-Bedarf bis zum Tod: Stratum Gestationsalter=Gestationsalter 25+0 bis 26+6

Name of Sponsor/Company: Universität zu Köln Albertus-Magnus-Platz D-50923 Köln Name of Finished Product: Curosurf 240 mg, Curosurf 120 mg (Hersteller: Chiesi GmbH) Name of Active Ingredient: Phospholipide	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	<i>(For National Authority Use only)</i>
---	---	---

Randomisierungsgruppe=CPAP

Patid	Gestationsalter beim Tod (Wo)	Randatum	Survival (days)	Masch. Beatmung ja/nein	Masch. Beatmung (Tage)	Mach. Beatmungsdatum	CPAP ja/nein	CPAP (Tage)	CPAP-Datum
1-201-0	27.0000	15/04/2009	2	ja	3	18/04/2009	ja	1	15/04/2009
11-203-0	26.0000	15/03/2011	6	ja	6	21/03/2011	ja	1	15/03/2011
12-202-1	28.7143	23/06/2011	18	ja	6	11/07/2011	ja	13	06/07/2011
13-202-2	29.4286	02/03/2011	22	ja	8	12/03/2011	ja	14	24/03/2011
9-203-0	26.4286	06/09/2011	7	ja	4	13/09/2011	ja	2	13/09/2011

Patid	O2 Bedarf ja/nein	O2 Bedarf (Tage)	O2 Bedarf-Datum	Todesdatum
1-201-0	ja	3	17/04/2009	17/04/2009
11-203-0	ja	6	21/03/2011	21/03/2011
12-202-1	ja	19	11/07/2011	11/07/2011
13-202-2	ja	18	24/03/2011	24/03/2011
9-203-0	ja	6	13/09/2011	13/09/2011

CONCLUSION:

Beim primären Endpunkt ‚Überleben ohne BPD‘ konnte kein Unterschied nach Behandlungsarm nachgewiesen werden. Beim vorrangigen sekundären Endpunkt, eine Kombination aus BPD, IVH, PVL und ROP Ereignissen sowie Todesfälle, waren sowohl insgesamt als auch in jedem Stratum (Gestationsalter) Unterschiede zugunsten der CPAP-Behandlung nachweisbar. Auch die Häufigkeit und der Schweregrad der Adverse Events lagen eher zugunsten von CPAP.

Date of the report: 20.06.2013